

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-17564

(43) 公開日 平成10年(1998) 1月20日

| (51) Int.Cl. ⁶ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|--------------------------------------|-------|--------|----------------|--------|
| C 0 7 D 333/38 | | | C 0 7 D 333/38 | |
| A 6 1 K 31/55 | A A B | | A 6 1 K 31/55 | A A B |
| | A A M | | | A A M |
| | A A N | | | A A N |
| C 0 7 D 409/06 | 2 1 1 | | C 0 7 D 409/06 | 2 1 1 |
| 審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 13 頁) 最終頁に続く | | | | |

(21) 出願番号 特願平8-172078

(22) 出願日 平成8年(1996) 7月2日

(71) 出願人 000006677

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(72) 発明者 木村 武徳

茨城県つくば市梅園2-11-3 SKYハイツ701号

(72) 発明者 村上 猛

茨城県つくば市二の宮3-13-1 ルーミ一二の宮422号

(72) 発明者 大森 淳弥

茨城県つくば市松代3-23-1-207

(74) 代理人 弁理士 長井 省三 (外1名)

最終頁に続く

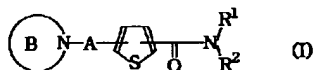
(54) 【発明の名称】 新規チオフエン誘導体

(57) 【要約】

【課題】 抗PCP作用を有する新規チオフエン誘導体及びそれを有効成分とする医薬の提供。

【解決手段】 下記一般式 (I) で示される抗PCP作用を有し、精神病薬として有用なチオフエン誘導体又はその塩。

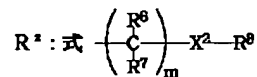
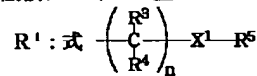
【化1】



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

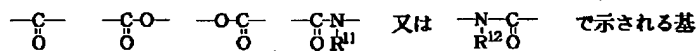
B環：4乃至10員含窒素シクロアルキル環

A：結合又は低級アルキレン基

但し R¹とR²は窒素原子と一体となって式 $\text{—N—D—Y—X}^3\text{—R}^8$ を形成して

も良い。

n及びm：同一又は異なって0又は1乃至6の整数

X¹、X²及びX³：同一又は異なって結合、式 —O— 、 —S— 、 $\text{—NR}^{10}\text{—}$ 、Y：窒素原子又は式 —CH— で示される基

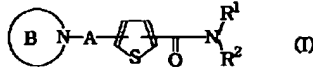
1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式（I）で示されるチオフエン誘導体又はその塩。

【化1】

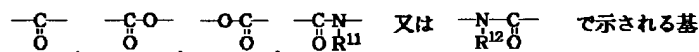


（式中の記号は、以下の意味を示す。

*

但しR¹とR²は窒素原子と一体となって式 $\text{---N---D---Y---X}^3\text{---R}^9$ を形成しても良い。

R³, R⁴, R⁶及びR⁷: 同一又は異なって水素原子又は置換基をそれぞれ有している良好な低級アルキル基若しくは※
X¹, X²及びX³: 同一又は異なって結合、式 ---O--- , ---S--- , $\text{---NR}^{10}\text{---}$,
R⁵, R⁸及びR⁹: 同一又は異なって水素原子又は置換基をそれぞれ有している良好な低級アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基若しくは窒素原子を1又は2個含む5又は6員ヘテロアリール基
D環: カルボニル基を有している良好な窒素原子を1又は2個含む5乃至7員シクロアルキル環
Y: 窒素原子又は式 ---CH--- で示される基
R¹⁰, R¹¹及びR¹²: 同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又はR³若しくはR⁶と一体となって5乃至8員環を形成しても良い。）



【請求項2】 請求項1記載の化合物又は製薬学的に許容されるその塩を有効成分とする医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

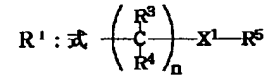
【発明の属する技術分野】本発明は、抗PCP（フェンサイクリジン）作用を有する新規チオフエン誘導体に関する。

【0002】

【従来技術】PCPは、陰性症状を含む精神分裂病の諸症状に酷似した精神症状を誘発することが知られている[Am. J. Psychiat., 135, 1081 (1987)]。一方、PCPを動物に投与すると種々の異常行動が誘発される。このことから動物のPCP誘発異常行動を特異的に抑制する（抗PCP作用）薬物は、人間における精神分裂病の治療薬として有用であると考えられる。またPCPがNMDA受容体阻害作用を有することから、これら抗PCP作用を有する薬物は、NMDA受容体の機能低下に起因すると考えられる疾患、すなわち老年痴呆における記憶・認知障害やせん妄などの問題行動の治療薬としても有用であると考えられる。従来、精神分裂病の治療薬としては主としてドパミン受容体の遮断薬が用いられてきた。しかしながら、これらドパミン遮断薬は陰性症状に対して効果が少ない

* B環: 4乃至10員含窒素シクロアルキル環

A: 結合又は低級アルキレン基



※くはアラルキル基

n及びm: 同一又は異なって0又は1乃至6の整数

又は ---N---C(=O)--- で示される基

★かりでなく、錐体外路症状などの副作用を発現するという問題がある[T. I. P. S., 13, 116 (1992)]。これに対して、特異的な抗PCP薬は、ドパミン遮断薬が奏功しない精神分裂病の陰性症状をも改善し、一方でドパミン遮断薬のような副作用を有さないという点で優れている。先に本発明者等は、含窒素シクロアルキル低級アルキル基を有する新規なチオフエン誘導体に抗PCP作用を有することを見出し、WO94/225450及びWO95/29910で報告している。一方、含窒素シクロアルキル低級アルキル基を有するチオフエン誘導体としては、2-アミノ-4-(5-ピペリジノメチル-2-チエニル)チアゾール（特開昭62-192379）が知られているが、抗PCP作用については何ら開示されていない。

【0003】

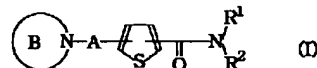
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、抗PCP（フェンサイクリジン）作用を有する新規チオフエン誘導体又はその塩を提供することである。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、優れた特異的な抗PCP作用を有する化合物を鋭意研究した結果、従来の化合物とは化学構造を全く異にする含窒素シクロアルキル基及びカルバモイル基を有するチオフエン誘導体又はその塩を創製し本発明を完成した。即ち、本発明は一般式（I）で示されるチオフエン誘導体又はその塩、及び化合物（I）又は製薬学的に許容されるその塩を有効成分とする医薬組成物に関する。

【0005】

【化2】



（式中の記号は、以下の意味を示す。

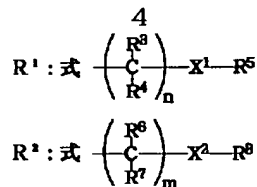
B環: 4乃至10員含窒素シクロアルキル環

これらドパミン遮断薬は陰性症状に対して効果が少ない

3

A: 結合又は低級アルキレン基

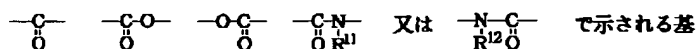
* *

但しR¹とR²は窒素原子と一体となって式 $\text{---N} \begin{array}{c} \text{D} \\ \text{---} \end{array} \text{Y---X}^3\text{---R}^8$ を形成して

も良い。

R³, R⁴, R⁶及びR⁷: 同一又は異なって水素原子又は 10※しくはアラルキル基

置換基をそれぞれ有していても良い低級アルキル基若し※ n及びm: 同一又は異なって0又は1乃至6の整数

X¹, X²及びX³: 同一又は異なって結合, 式 ---O--- , ---S--- , $\text{---NR}^{10}\text{---}$,R⁵, R⁸及びR⁹: 同一又は異なって水素原子又は置換基をそれぞれ有していても良い低級アルキル基, シクロアルキル基, アラルキル基, アリール基若しくは窒素原子を1又は2個含む5又は6員ヘテロアリール基

D環: カルボニル基を有していても良く窒素原子を1又は2個含む5乃至7員シクロアルキル環

Y: 窒素原子又は式 $\begin{array}{c} \text{CH---} \end{array}$ で示される基R¹⁰, R¹¹及びR¹²: 同一又は異なって水素原子, 低級アルキル基又はR³若しくはR⁶と一体となって5乃至8員環を形成しても良い。))

【0006】

【発明の実施の形態】以下, 本発明化合物(I)について詳細に説明する。本明細書の一般式の定義において, 特に断わらない限り「低級」なる用語は炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。「低級アルキル基」としては, 具体的に例えばメチル基, エチル基, プロピル基, イソプロピル基, ブチル基, イソブチル基, sec-ブチル基, tert-ブチル基, ペンチル基, イソペンチル基, ネオペンチル基, tert-ペンチル基, 1-メチルブチル基, 2-メチルブチル基, 1, 2-ジメチルプロピル基, ヘキシル基又はイソヘキシル基等が挙げられ, 好ましくは炭素数が1乃至4個の直鎖又は分岐状のアルキル基である。「低級アルキレン基」とは炭素数が1乃至6個の直鎖又は分枝状のアルキレン基であり, 具体的にはメチレン基, エチレン基, エチリデン基, プロピリデン基, イソプロピリデン基, プロピレン基, トリメチレン基, テトラメチレン基, 1, 1-ジメチルエチレン基, 1, 2-ジメチルエチレン基, エチルエチレン基, ペンタメチレン基, ヘキサメチレン基等が挙げられ, 好ましくは炭素数が1乃至3個の直鎖状のアルキレン基である。

【0007】「4乃至10員含窒素シクロアルキル環」としては, 具体的に例えばアゼチジン, ピロリジン, ピペリジン, ヘキサヒドロアゼピン, オクタヒドロアゾシン, オクタヒドロアゾニン又はデカヒドロキシアゼシン★50

★等が挙げられ, 好ましくはヘキサヒドロアゼピンである。「カルボニル基を有していても良く窒素原子を1又は2個含む5乃至7員シクロアルキル」としては, 具体的に例えばピロリジン, ピペリジン, ピペラジン, ピペラジンジオン, ヘキサヒドロアゼピン, 2-ピロリジノン, 2-ピペリジノン, ε-カプロラクタム又は7-ヘブタンラクタム等が挙げられ, 好ましくは2-ピペリジノンである。「R³若しくはR⁶と一体になって環を形成しても良い」とは5乃至8員ラクタム環若しくは環状イミドを意味し, 具体的に例えば2-ピロリジノン, 2-ピペリジノン, 2, 6-ピペリジンジオン, ε-カプロラクタム又は7-ヘブタンラクタム等が挙げられ, 好ましくはε-カプロラクタムである。

【0008】「シクロアルキル基」とは環原子3乃至8個の単環系炭化水素環基であり具体的に例えば, シクロプロピル基, シクロブチル基, シクロペンチル基, シクロヘキシル基, シクロヘプチル基又はシクロオクチル基等が挙げられ, 好ましくはシクロヘキシル基である。

「アラルキル基」としては前記「低級アルキル基」の任意の水素原子がフェニル基やナフチル基などで置換された基であり, 具体的に例えばベンジル基, フェネチル基, フェニルプロピル基, メチルフェニルエチル基, フェニルブチル基, メチルフェニルプロピル基, エチルフェニルエチル基, ジメチルフェニルエチル基, フェニルペンチル基, メチルフェニルブチル基, フェニルヘキシル基, メチルフェニルペンチル基, ナフチルメチル基, ナフチルエチル基, ナフチルプロピル基, ナフチルブチル基, ナフチルペンチル基又はナフチルヘキシル基等が挙げられ, 好ましくはベンジル基である。「アリール基」とは, 炭素環アリールを意味し, 具体的に例えばフェニル基, トリル基, キシリル基, ビフェニル基, ナフチル基, アントリル基又はフェナントリル基等が挙げられ, 好ましくはフェニル基である。「ヘテロアリール基」とは窒素原子を1乃至2含む5乃至6員ヘテロ芳香環であり, 具体的に例えばピロール, イミダゾール, ピリジン, ピリダジン, ピリミジン又はピラジン等が挙げ

5

6

られ、好ましくはピリジン又はピリミジンである。

【0009】「置換基をそれぞれ有していても良い低級アルキル基若しくはアラルキル基」及び「置換基をそれぞれ有していても良い低級アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基若しくはヘテロアリール基」の「置換基」としては、水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、ハロゲン原子又はニトロ基等が挙げられる。「低級アルコキシ基」とは、炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状のアルコキシ基であり、具体的に例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ベンチルオキシ基、イソベンチルオキシ基、ネオベンチルオキシ基、tert-ベンチルオキシ基等が挙げられ、好ましくはメトキシ基である。「モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基」とは、低級アルキル基を1乃至2個有するアミノ基であり、具体的に例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。「低級アルカノイルアミノ基」とは低級アルカノイル基を有するアミノ基であり、具体的に例えばホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基等が挙げられ、好ましくはアセチルアミノ基である。「低級アルコキシカルボニル基」とは、炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状のアルコキシカルボニル基であり、具体的に例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等が挙げられ、好ましくはメトキシカルボニル基である。

*ル基、ベンチルオキシカルボニル基、イソベンチルオキシカルボニル基、ネオベンチルオキシカルボニル基、tert-ベンチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

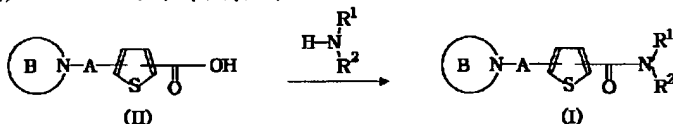
【0010】「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味し、好ましくはフッ素原子である。本発明化合物は酸又は塩基と塩を形成する場合もある。かかる酸との塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸又はリン酸等の鉱酸や、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸又はグルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。また塩基との塩としては例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム又はアルミニウム等の無機塩基と、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン等の有機塩基との付加塩や、リジン又はオルニチン等の塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩が挙げられる。

【0011】また、本発明化合物は、不斉炭素原子を含有する場合もあるので、これに基づく光学異性体が存在する。更に、2以上の不斉炭素原子を有するときは、ジアステレオ異性体が存在する。本発明にはこれらの異性体の混合物や単離されたものが含まれる。さらに、本発明化合物は水和物又はメタノールもしくはエタノール等の溶媒和物又はそれらの結晶多形も含む。以上、本発明化合物について詳述したがこれらはすべて本発明化合物に包含される。

【0012】（製造法）本発明化合物は、種々の合成法を適用して製造することができる。以下にその代表的な製造法を例示する。

【0013】（第一製法）

【化3】



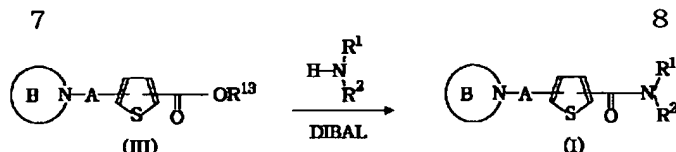
(式中、B環、A、R¹及びR²は前述のとおりである。)

本発明化合物(Ⅰ)は一般式(ⅠⅠ)で示されるカルボン酸化合物を常法によりアミド化する事で製造できる。本反応は、塩化メチレン、DMF、テトラヒドロフラン、エーテル、ジオキサン等の有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソアロピエチルアミン等の有機塩基存在下、ジシクロヘキシルカルボジイミド等のカルボジイミド、ジフェニルフォスフォルアジド、N、N'-ジス※

※ クシンイミジニルカーボネート等の脱水縮合剤を用い水
冷乃至加熱寒流下行うか、又は常法により(II)を酸
ハライド又は酸無水物とした後種々のアミン化合物と塩
化メチレン、DMF、テトラヒドロフラン、エーテル、
ジオキサン等の有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソ
プロピエチルアミン等の有機塩基存在下、氷冷乃至加熱
還流下反応させる。

【0014】(第二製法)

【化4】



(式中、B環、A、R¹及びR²は前述のとおりであり、R¹³は低級アルキル基を、DIBALはジイソブチルアルミニウムヒドリドを意味する。)

本発明化合物(I)は一般式(III)で示されるエステル化合物とアミン化合物をDIBAL存在下反応させる事で製造できる。本反応はトルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、エーテル、ジオキサン等の有機溶媒中、氷冷乃至加熱条件下で行うことができる。このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、その塩、その水和物、その溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離精製される。化合物(I)の塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。単離精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、あるいは異性体間の物理的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は、適当な原料を選択することにより、あるいはラセミ化合物のラセミ分割法(例えば、一般的な光学活性な塩基とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等)により立体科学的に純粋な異性体に導くことができる。以下、実施例に記載されているものの他に、前述の製造法、実施例の製造法及び通常の当業者によって公知のそれらの変法を用いて合成することができ、特別の実験を必要とせずに次の化合物を得ることができる。

【0015】N-エチル 4-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-テノイル]-1-ビベラジンカルボキサミド

N-(4-ニトロフェニル) 4-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-テノイル]-1-ビベラジンカルボキサミド

N-(4-メチルベンジル) 4-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-テノイル]-1-ビベラジンカルボキサミド

4-ベンゾイル-1-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-テノイル]-[1,4]-ジアゼパン

N-ベンジル 4-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-テノイル]-[1,4]-ジアゼパン-1-カルボキサミド

2-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-テノイル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン

N-[1-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-テノイル]ピペリジン-4-イル]ベン

* ズアミド

N-(2-ピリジル) 5-[(ヘキサヒドロアゼピニル)メチル]-2-チオフェンカルボキサミド

N-(3-ピリジル) 5-[(ヘキサヒドロアゼピニル)メチル]-2-チオフェンカルボキサミド

N-(4-ピリジル) 5-[(ヘキサヒドロアゼピニル)メチル]-2-チオフェンカルボキサミド

4-ベンジリデン-1-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-テノイル]ピペリジン

N-ベンジル-3-[1-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-テノイル]ピロリジン-3-イル]ウレア

N-(2-オキソ-2-フェニル) 5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-チオフェンカルボキサミド

1-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-テノイル]ピペリジン-4-オン

4-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-テノイル]モルホリン

1-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-テノイル]-4-フェノキシピペリジン

1-ベンゼンスルホニル-4-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-テノイル]ピペラジン

1-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-テノイル]-4-(p-トルイル)ピペラジン

N-ベンジル 4-[4-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-テノイル]-1-ビベラジンカルボキサミド

N-ベンジル 3-[4-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-テノイル]-1-ビベラジンカルボキサミド

N-ベンジル 4-[5-[(1-ピロリジル)メチル]-2-テノイル]-1-ビベラジンカルボキサミド

【0016】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0017】実施例1

4-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-テノイル]-1-ビベラジンカルボキサリデヒド

1-ビベラジンカルボキサリデヒド600mgのN,N-ジメチルホルムアルデヒド溶液30mlに5-[(ヘ

キサヒドロ-1-アゼビニル)メチル]-2-チオフェンカルボン酸塩酸塩1.5g, トリエチルアミン3.7mlを加え, 氷冷下ジフェニルフォスフォルアジド1.2mlを加えた後室温で一晩攪拌した。反応液に飽和重曹水100mlを加え析出した結晶を濾過し, イソプロパノール-ジイソプロピルエーテルで再結晶して標題化合物781mgを得た。

融点: 86-87℃

核磁気共鳴スペクトル(CDCI₃, TMS内部標準)

δ: 1.50-1.70(8H, m), 2.65-2.70(4H, m), 3.45(2H, t), 3.62(2H, t), 3.75(2H, t), 3.79(2H, t), 3.83(2H, s), 6.85(1H, d), 7.19(1H, d), 8.12(1H, s)

【0018】実施例2

エチル 2-[[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル)メチル]-2-テノイル]アミノ]アセテート5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル)メチル]チオフェン-2-カルボン酸塩酸塩900mgのアセトニトリル懸濁液20mlにトリエチルアミン2.5mlを加え10分間攪拌後, N, N'-ジスクシンイミジルカーボネート835mgを加え室温で2時間攪拌した。次にグリシンエチルエステル塩酸塩455mgを加え室温で一晩攪拌後, 減圧濃縮し, 残渣に飽和重曹水50mlを加えクロロホルム50mlで3回抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し, 無水硫酸ナトリウムにて乾燥後, 減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して標題化合物400mgを得た。

融点: 63-64℃

核磁気共鳴スペクトル(CDCI₃, TMS内部標準)

δ: 1.29(3H, t), 1.55(8H, s), 1.60-1.70(4H, m), 2.60-2.67(2H, m), 3.82(2H, s), 4.20(2H, d), 4.25(2H, q), 6.38(1H, br), 6.86(1H, d), 6.44(1H, d)

【0019】実施例3

N-ベンジル-2-[[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル)メチル]-2-テノイル]アミノ]アセタミドN-ベンジル-2-アミノアセタミド塩酸塩534mg, 5-[[1-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル)メチル]-2-チオフェンカルボン酸塩酸塩800mgを用い, 実施例1の方法によりアミド化し, 標題化合物600mgを得た。

融点: 157-158℃

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.56(8H, s), 2.55-2.60(4H, m), 3.79(2H, s), 3.86(2H, d), 4.29(2H, d), 6.95(1H, d),

7.20-7.35(5H, m), 7.61(1H, d), 8.40(1H, t), 8.67(1H, t)

【0020】実施例4

N-ベンジル-3-[[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル)メチル]-2-テノイル]アミノ]プロピオナミド

N-ベンジル-3-アミノプロピオナミド塩酸塩856mg, 5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル)メチル]-2-チオフェンカルボン酸塩酸塩1.0gを用い, 実施例1の方法によりアミド化して標題化合物800mgを得た。

融点: 152-153℃

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.56(8H, s), 2.59(4H, s), 3.10-3.20(2H, m), 3.25-3.40(2H, m), 3.78(2H, s), 4.21(2H, d), 6.94(1H, d), 7.15-7.30(5H, m), 7.55(1H, d), 8.43(1H, t), 8.51(1H, t)

【0021】実施例5

N-[[3-(N-ベンジルカルバモイル)プロピル]-5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル)メチル]-2-チオフェンカルボキサミド

N-ベンジル-4-アミノブチラミド塩酸塩1.2g, 5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル)メチル]-2-チオフェンカルボン酸塩酸塩1.0gを用い, 実施例1の方法によりアミド化して標題化合物720mgを得た。

融点: 137-138℃

核磁気共鳴スペクトル(CDCI₃, TMS内部標準)

δ: 1.56(8H, s), 1.90-2.00(2H, m), 2.35(2H, dd), 2.65(4H, dd), 3.40-3.50(2H, m), 3.81(2H, s), 4.42(2H, d), 6.22(1H, br), 6.70(1H, br), 6.84(1H, d), 7.31(5H, s), 7.38(1H, d)

【0022】実施例6

1) t-ブチル(S)-4-ベンジルカルバモイル-2, 2-ジメチル-3-オキサゾリジンカルボキシレート

1N ジイソブチルアルミニウムヒドリド-トルエン溶液10mlにベンジリアミン1.2mlを加え発熱した反応液が室温に戻るまで約1時間攪拌し, 3-t-ブチル, 4-メチル, (S)-2, 2-ジメチル-3, 4-オキサゾリジンジカルボキシレート2.6gのトルエン溶液10mlを加え, 60℃で3時間攪拌した。次に反応液を氷冷し, 水10mlを加え30分間攪拌後セライト濾過し, ブライン100mlを加えトルエン100ml

11

1で2回分液した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムにて乾燥後減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して標題化合物2.5gを得た。

核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS内部標準)

δ: 1.41 (9H, s), 1.52 (3H, s), 1.61 (3H, s), 3.90-4.60 (5H, m), 7.32 (5H, s)

【0023】2) (S)-N-ベンジル-2-アミノ-3-ヒドロキシプロピオナミド塩酸塩

t-ブチル(S)-4-ベンジルアミノカルボニル-2,2-ジメチル-3-オキサゾリジンカルボキシレート2.5gに4N塩-酢酸エチル溶液を加え室温で攪拌後、析出した結晶を濾過して標題化合物800mgを得た。

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 3.34 (1H, s), 3.60-4.00 (2H, m), 4.35 (2H, d), 5.53 (1H, t), 7.31 (5H, s), 8.91 (1H, t)

【0024】3) (S)-N-[1-[(N-ベンジルカルバモイル)-2-ヒドロキシエチル]-5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル)メチル]-2-チオフェンカルボキサミド

(S)-N-ベンジル-2-アミノ-3-ヒドロキシプロピオナミド塩酸塩367mg, 5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル)メチル]-2-チオフェンカルボン酸塩酸塩243mgを用い、実施例2の方法によりアミド化して標題化合物438mgを得た。

核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS内部標準)

δ: 1.65 (8H, s), 2.50-2.70 (4H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.81 (2H, s), 4.22 (1H, d), 4.40-4.60 (2H, m), 4.63 (1H, br), 6.85 (1H, d), 7.20-7.40 (5H, m), 7.41 (1H, d)

【0025】実施例7

N, N-ビス[(N-ベンジルカルバモイル)メチル]-5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル)メチル]-2-チオフェンカルボキサミド

N, N-ビス[N-ベンジルカルバモイル)メチル]アミン1.7g, 5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル)メチル]-2-チオフェンカルボン酸塩酸塩1.5gを用い、実施例1の方法によりアミド化して標題化合物2.0gを得た。

融点: 147-148℃

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.56 (8H, s), 2.50-2.65 (4H, m), 3.31 (4H, s), 3.79 (2H, s), 6.88 (1H, d), 7.13 (1H, d),

12

7.20-7.40 (10H, m), 8.78 (1H, br), 9.26 (1H, br)

【0026】実施例8

N-ベンジル-2-[N-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル)メチル]-2-テノイル]-N-メチルアミノ]アセタミド

エチル 2-[N-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル)メチル]-N-メチルアミノ]アセテート1.5g, ベンジルアミン0.6mlを用い、実施例6-1)の方法によりアミド化して標題化合物1.0gを得た。

融点: 105-106℃

核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS内部標準)

δ: 1.56 (8H, s), 2.66 (4H, dd), 3.32 (3H, s), 3.82 (2H, s), 4.18 (2H, s), 4.48 (2H, d), 6.83 (1H, d), 7.27 (5H, s), 7.32 (1H, d)

【0027】実施例9

N-ベンジル-2-[N-ベンジル-N-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル)メチル]-2-テノイルアミノ]アセタミド

エチル 2-[N-ベンジル-N-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル)メチル]-2-テノイルアミノ]アセテート1.5g, ベンジルアミン0.5mlを用い実施例6-1)の方法によりアミド化して標題化合物1.0gを得た。

融点: 119-120℃

核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS内部標準)

δ: 1.57 (8H, s), 1.60-1.70 (4H, m), 2.60-2.70 (4H, m), 3.81 (2H, s), 4.61 (2H, d), 6.14 (1H, br), 6.84 (1H, d), 7.20-7.40 (6H, m)

【0028】実施例10

N-(2-ベンジロキシエチル)-5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル)メチル]-2-チオフェンカルボキサミド

(2-ベンジロキシエチル)アミン439mg, 5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル)メチル]-2-チオフェンカルボン酸塩酸塩800mgを用い、実施例2の方法によりアミド化して標題化合物800mgを得た。

融点: 56-57℃

核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS内部標準)

δ: 1.60-1.70 (8H, m), 2.60-2.70 (4H, m), 3.64 (4H, s), 3.80 (2H, s), 4.55 (2H, s), 6.30 (1H, br), 6.84 (1H, d), 7.20-7.40 (6H, m)

【0029】実施例11

N-ベンジル-4-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル) メチル] -2-テノイル] -1-ピペラジンカルボキサミド

N-ベンジル-1-ピペラジンカルボキサミド690mg, 5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル) メチル] -2-チオフェンカルボン酸塩酸塩875mgを用い実施例1の方法によりアミド化して標題化合物700mgを得た。

融点: 86-88℃

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ: 1.56 (8H, s), 2.66 (4H, dd), 3.40-3.50 (4H, m), 3.70-3.80 (4H, m), 3.81 (2H, s), 4.45 (2H, d), 4.72 (1H, t), 6.84 (1H, br), 7.25-7.52 (6H, m)

【0030】実施例12

1-ベンゾイル-4-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル) メチル] -2-テノイル] ピペラジン

1-ベンゾイルピペラジン塩酸塩740mg, 5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル) メチル] -2-チオフェンカルボン酸塩酸塩900mgを用い実施例1の方法によりアミド化して標題化合物800mgを得た。

融点: 103-105℃

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ: 1.50-1.70 (8H, m), 2.60-2.70 (4H, m), 3.30-4.00 (10H, m), 6.83 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.40-7.50 (4H, m)

【0031】実施例13

1-[5-[[4-(2-ピリジニル) -1-ピペラジニル] カルボニル] -2-テニル] ヘキサヒドロ-1-アゼピン

1-(2-ピリジニル) ピペラジン893mg, 5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル) メチル] -2-チオフェンカルボン酸塩酸塩1.5gを用い, 実施例1の方法によりアミド化して標題化合物1.2gを得た。

融点: 108-109℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.57 (8H, s), 2.62 (4H, dd), 3.73 (4H, s), 3.75-3.85 (6H, m), 6.67 (1H, t), 6.95 (1H, d), 7.30 (1H, d), 8.39 (2H, d)

【0032】実施例14

1-[5-[[4-(2-ピリジニル) -1-ピペラジニル] カルボニル] -2-テニル] ヘキサヒドロ-1-アゼピン

1-(2-ピリジニル) ピペラジン1.0ml, 5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル) メチル] -2-チ

オフェンカルボン酸塩1.5gを用い実施例1の方法によりアミド化して標題化合物1.0gを得た。

融点: 84-85℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.57 (8H, s), 2.62 (4H, dd), 3.50-3.60 (4H, m), 3.70-3.80 (4H, m), 3.81 (2H, s), 6.67 (1H, dd), 6.84 (1H, d), 6.95 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.57 (1H, d), 8.13 (1H, d)

【0033】実施例15

1-[5-[(4-フェニル-1-ピペラジニル) カルボニル] -2-テニル] -ヘキサヒドロアゼピン

1-フェニルピペラジン0.8ml, 5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル) メチル] -2-チオフェンカルボン酸塩酸塩1.5gを用い, 実施例1の方法によりアミド化して標題化合物800mgを得た。

融点: 83-84℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.57 (8H, s), 2.62 (4H, dd), 3.20 (4H, t), 3.78 (4H, t), 3.81 (2H, s), 6.82 (1H, d), 6.40-7.00 (3H, m), 7.20-7.30 (3H, m)

【0034】実施例16

1-[5-[(4-ベンジル-1-ピペラジニル) カルボニル] -2-テニル] ヘキサヒドロ-1-アゼピン

1-ベンジルピペラジン960mg, 5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル) メチル] -2-チオフェンカルボン酸塩酸塩1.5gを用い, 実施例1の方法によりアミド化して標題化合物1.9gを得た。

融点: 88-89℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.56 (8H, s), 2.40 (4H, dd), 2.60 (4H, t), 3.51 (2H, s), 3.63 (4H, t), 3.79 (2H, s), 6.91 (1H, d), 7.21 (1H, d), 7.25-7.40 (5H, m)

【0035】実施例17

1-ベンジル-4-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル) メチル] -2-テノイル] -2-ピペラジノン

1-ベンジル-2-ピペラジノン415mg, 5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル) メチル] -2-チオフェンカルボン酸601mgを用い, 実施例1の方法によりアミド化して標題化合物600mgを得た。

融点: 98-99℃

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

10

20

30

40

50

15

δ : 1.50-1.70 (8H, m), 2.66 (4H, dd), 3.35 (2H, t), 3.82 (2H, s), 3.91 (2H, t), 4.52 (2H, s), 4.64 (2H, s), 6.84 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.30-7.40 (5H, m)

【0036】実施例18

エチル 4-[4-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル)メチル]-2-テノイルピペラジン-1-カルボキシレート塩酸塩

エチル 1-ピペラジンカルボキシレート0.8ml, 5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル)メチル]-2-チオフェンカルボン酸塩酸塩1.5gを用い, 実施例1の方法によりアミド化し, 得られた化合物に4N塩酸-酢酸エチル溶液を加え析出した結晶を濾過して標題化合物1.1gを得た。

融点: 207-209℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 1.20 (3H, t), 1.50-1.90 (8H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.46 (4H, t), 3.64 (4H, t), 4.07 (2H, q), 4.56 (2H, d), 7.42 (1H, d), 7.44 (1H, d), 10.80 (1H, br)

【0037】実施例19

1-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル)メチル]-2-テノイル]-4-(4-メトキシベンゾイル)ピペラジン塩酸塩
1-(4-メトキシベンゾイル)ピペラジン2.2g, 5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル)メチル]-2-チオフェンカルボン酸塩酸塩2.8gを用い, 実施例1の方法によりアミド化して得られた化合物に4N塩酸-酢酸エチル溶液を加え析出した結晶を濾過し, メタノール-イソプロパノールより再結晶して標題化合物2.7gを得た。

融点: 205-207℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 1.30-1.90 (8H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.50-3.75 (8H, m), 3.80 (3H, s), 4.59 (2H, d), 7.00 (2H, d), 7.38 (1H, d), 7.41 (2H, d), 7.44 (1H, d), 10.10 (1H, br)

【0038】実施例20

ト-ブチル 4-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル)メチル]-2-テノイル]-1-ピペラジンカルボキシレート

ト-ブチル 1-ピペラジンカルボキシレート980mg, 5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル)メチル]

16

-2-チオフェンカルボン酸塩酸塩1.5gを用い, 実施例1の方法によりアミド化して標題化合物1.1gを得た。

融点: 115-116℃

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.48 (9H, s), 1.62 (8H, br), 2.67 (4H, dd), 3.49 (4H, t), 3.72 (4H, t), 3.82 (2H, s), 6.83 (1H, d), 7.16 (1H, d)

【0039】実施例21

4-(4-フルオロベンゾイル)-1-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル)メチル]-2-テノイル]ピペラジン

1-(4-フルオロベンゾイル)ピペラジン塩酸塩1.3g, 5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル)メチル]-2-チオフェンカルボン酸塩酸塩1.5gを用い, 実施例1の方法によりアミド化して標題化合物1.6gを得た。

融点: 107-108℃

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.50-1.70 (8H, m), 2.67 (4H, t), 3.40-3.80 (8H, br), 3.82 (2H, s), 6.83 (1H, d), 7.10-7.30 (4H, m), 7.45 (1H, d)

【0040】実施例22

1-[5-[(ヘキサヒドロアゼビニル)メチル]-2-テノイル]-4-(4-ニトロベンゾイル)ピペラジン

1-(4-ニトロベンゾイル)ピペラジン塩酸塩1.4g, 5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル)メチル]-2-チオフェンカルボン酸1.5gを用い, 実施例1の方法によりアミド化し, 標題化合物960mgを得た。

融点: 121-122℃

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.50-1.70 (8H, m), 2.67 (4H, t), 3.46 (2H, br), 3.74 (2H, br), 3.82 (2H, s), 3.87 (4H, br), 6.84 (1H, d), 7.19 (1H, d), 7.60 (2H, d), 8.31 (2H, d)

【0041】実施例23

4-シクロヘキシルカルボニル-1-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル)メチル]-2-テノイル]ピペラジン

1-シクロヘキサノカルボニルピペラジン1.1g, 5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼビニル)メチル]-2-チオフェンカルボン酸塩酸塩1.4gを用い, 実施例1の方法によりアミド化して標題化合物1.0gを得た。

融点: 96-97℃

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

17

δ : 1.20-1.30 (2H, m), 1.50-1.90 (16H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 2.67 (4H, dd), 3.50-3.80 (8H, m), 3.82 (2H, s), 6.83 (1H, d), 7.17 (1H, d)

【0042】実施例24

1-[5-[(4-アセチル-1-ピペラジニル)カルボニル]-2-テニル]ヘキサヒドロ-1-アゼピン塩酸塩

1-アセチルピペラジン650mg, 5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-チオフエンカルボン酸塩酸塩1.4gを用い, 実施例1の方法によりアミド化して標題化合物900mgを得た。

融点: 195-197℃

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 1.50-1.70 (4H, br), 1.80-1.90 (4H, br), 2.12 (3H, s), 2.96 (2H, br), 3.55 (4H, t), 3.70 (4H, t), 3.79 (2H, t), 4.34 (2H, s), 7.24 (1H, d), 7.60 (1H, d), 12.73 (1H, br)

【0043】実施例25

1-ベンジル-3-[[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-テノイル]アミノ]-1,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2H-アゼピン-2-オンモノオキサレート

2-アミノ-1-ベンジル-1,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2H-アゼピン-2-オン666mg, 5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-チオフエンカルボン酸塩酸塩900mgを用い, 実施例2の方法によりアミド化して得られた化合物910mgにメタノール中シュウ酸184mgを加えて溶解した後減圧濃縮し, アセトニトリルより再結晶して標題化合物810mgを得た。

融点: 120-121℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.15 (1H, dd), 1.50-1.80 (1H, m), 1.80-1.90 (2H, dd), 2.98 (4H, s), 3.27 (1H, dd), 3.59 (1H, dd), 4.28 (2H, s), 4.50 (2H, d), 4.63 (2H, d), 4.81 (1H, d), 7.20 (1H, s), 7.25-7.35 (5H, m), 7.80 (1H, d), 8.47 (1H, d)

【0044】実施例26

N-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-チオフエンカルボキサミド

トランス-4-メトキシシクロヘキシルアミン塩酸塩4

18

80mg, 5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-チオフエンカルボン酸塩酸塩800mgを用い, 実施例2の方法によりアミド化して標題化合物680mgを得た。

融点: 130-131℃

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 1.20-1.30 (2H, m), 1.30-1.40 (2H, m), 1.50-1.70 (8H, m), 2.00-2.20 (4H, m), 2.66 (4H, d), 3.10-3.20 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.81 (2H, s), 3.90-4.00 (1H, m), 5.64 (1H, d), 6.83 (1H, d), 7.35 (1H, d)

【0045】実施例27

1-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-テノイル]-4-ビペリジンカルボキサミド
4-ビペリジンカルボキサミド0.7g, 5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-チオフエンカルボン酸塩酸塩1.5gを用い, 実施例1の方法によりアミド化して標題化合物1.2gを得た。

融点: 126-128℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.40-1.50 (2H, m), 1.56 (8H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 2.35-2.45 (1H, m), 2.61 (4H, dd), 2.95-3.05 (2H, br), 3.20-3.40 (2H, br), 3.80 (2H, s), 4.23 (2H, d), 6.91 (1H, d), 7.20 (1H, d)

【0046】実施例28

4-[[1-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-テノイル]-4-ビペリジル]オキシ]アセトアニリド

4-[(4-ビペリジル)オキシ]アセトアニリド280mg, 5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-チオフエンカルボン酸塩酸塩330mgを用い, 実施例1の方法によりアミド化して標題化合物340mgを得た。

融点: 86-88℃

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 1.50-1.70 (12H, m), 1.85-1.90 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.66 (4H, d), 3.70-3.80 (2H, m), 3.82 (2H, s), 3.85-4.00 (2H, m), 4.50-4.60 (1H, m), 6.82 (1H, d), 6.89 (2H, d), 7.12 (1H, br), 7.16 (1H, d), 7.40 (2H, d)

【0047】実施例29

19

20

N-ベンジル-N-アルファー[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-テノイル]-1-フェニルアラナミド

N-ベンジル-1-フェニルアラナミド 1.2g, 5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-チオフェンカルボン酸 1.2g を用い、実施例1の方法によりアミド化して標題化合物 620mg を得た。

融点: 86-87℃

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ: 1.50-1.70 (8H, m), 2.66 (4 * 10

*H, t), 3.09 (1H, dd), 3.26 (1H, dd), 3.81 (2H, s), 4.29 (1H, d), 4.39 (1H, d), 4.78 (1H, m), 5.99 (1H, t), 6.84 (1H, d), 7.07 (2H, d), 7.20-7.60 (9H, m)

以下表に上記実施例1~29により得られた化合物の化学構造式を示した。

【0048】

【表1】

| 実施例 | 化学構造式 | 実施例 | 化学構造式 |
|-----|-------|-----|-------|
| 1 | | 10 | |
| 2 | | 11 | |
| 3 | | 12 | |
| 4 | | 13 | |
| 5 | | 14 | |
| 6 | | 15 | |
| 7 | | 16 | |
| 8 | | 17 | |
| 9 | | 18 | |

【0049】

※40※【表2】

| 21 | | 22 | |
|-----|-------|-----|-------|
| 実施例 | 化学構造式 | 実施例 | 化学構造式 |
| 19 | | 25 | |
| 20 | | 26 | |
| 21 | | 27 | |
| 22 | | 28 | |
| 23 | | 29 | |
| 24 | | | |

【0050】

【発明の効果】本発明化合物（I）は特異的な抗PCP作用を有し、これに基づく向精神薬、抗精神分裂病薬、アルツハイマー病などの抗痴呆薬、痴呆に伴うせん妄などの問題行動改善薬、又は小児期の精神遅滞や自閉症の治療薬として有用である。本発明化合物（I）の抗PCP作用は、以下の試験方法によって確認された。

【0051】抗PCP作用試験

実験方法

ウィスター系雄性ラット（ $n=8$ ）（体重200～300g）にPCP（3mg/kg）を皮下投与し、30分後にホールポートアパラタス（HBA）に入れた。被験化合物（10mg/kg）は、PCPの投与15分前に皮下投与した。HBAは、床に直径4cmの穴16個を施し、周囲に高さ20cmの壁を有する縦横40cmのオープンフィールドである〔Psychopharmacology, 52, 271（1977）〕。HBAにおけるラットの運動量（9分割した床の区画を移動する回数（Locomotion））及び探索行動（穴に頭を入れる回数（Dipping））を5分間にわたり測定した。また、PCP（3mg/kg）を皮下投与したウィスター系雄性ラット（ $n=8$ ）を対照群とした。この薬理試験において本発明化合物は、PCPにより誘発された運動量の増大及び探索行動の低下に対し、統計学的に有意に（マンホイットニー-Uテストによる対照群との比較）拮抗した。

* 【0052】本発明化合物（I）又はその塩の一種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は、通常用いられる製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、パッカ、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、経口用液剤（シロップ剤を含む）、注射剤、吸入剤、坐剤、経皮用液剤、軟膏、経皮用貼付剤、経粘膜貼付剤（例えば口腔内貼付剤）、経粘膜用液剤（例えば経鼻用液剤）などに調製され、経口的又は非経口的に投与される。製剤用の担体や賦形剤としては固体又は液体状の非毒性医薬用が挙げられる。これらの例としては、例えば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが例示される。

【0053】本発明化合物（I）のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢、性別、投与ルート等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常成人1人当たり、1日につき0.1～1000mg、好ましくは1～200mgの範囲で1日1回から数回に分け経口投与されるか、又は成人1人当たり、1日につき0.1～1000mg、好ましくは0.3～30mgの範囲で、1日1回から数回に分け静脈内投与されるか、又は、1日1時間～24時間の範囲で静脈内持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量より少ない量が十分な場合もある。

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. ⁶ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|--------------------------|------|--------|---------------|--------|
| C 07 D 409/12 | 213 | | C 07 D 409/12 | 213 |
| | 223 | | | 223 |
| | 239 | | | 239 |
| | 241 | | | 241 |
| 413/12 | 333 | | 413/12 | 333 |

(72)発明者 森田 琢磨
茨城県つくば市二の宮1-1-1 二の宮
荒井マンション208号

(72)発明者 塚本 紳一
茨城県つくば市小野川4-14